

Estudos sobre tuberculose

pele

Dr. A. FONTES

Chefe de serviço do Instituto Oswaldo Cruz

(Com a estampa 32.)

Toxidez da tuberculina.

Compreende-se que a tuberculina antiga seja toxica por ser um produto complexo, derivado do metabolismo bacteriano em um meio rico em albuminoides.

Basta a desintegração da molecula albuminoide, quando mais não seja senão como produto de sua autolyse, para que se reconheça a toxidez de um caldo de cultura. Independente disso, entretanto, a cultura de tuberculose é o fator preponderante na toxidez da tuberculina, pois que, mesmo na ausencia de caldos de cultura, lidando-se somente com os produtos extraídos dos bacilos, produzem-se as mesmas reações biológicas que as obtidas com os caldos tuberculinicos,

Donde deriva a ação toxica? A quimica do bacilo é complexa. Ao lado de substancias de natureza albuminoide encontram-se no interior do corpo bacilar lipoides, acidos graxos de gorduras neutras, cêras etc. Os trabalhos de MUCH & LESCHKE mostram que a emulsão bacilar contem albumina, gordura (acidos graxos, lipoides e gorduras neutras), veneno e substancia odorante.

Hipersensibilidade na tuberculose

Sabemos que com qualquer dessas substancias se pôde determinar uma reação de hipersensibilidade e, com algumas delas, se pôde produzir o shock anafilatico que acarreta a morte do animal.

WHITE & AVERY atribuem a uma toxiproteína, obtida pelo metodo de VAUGHAN, a função toxica no veneno tuberculoso, pois que com ela conseguem determinar a anafilaxia em cobaias e, em outro trabalho, WHITE nega mesmo aos lipoides bacilares qualquer propriedade hipersensibilizante. THIELE & EMBLETON, entretanto, concluem de sua experimentação que os fosfatides do bacilo da tuberculose podem provocar a formação de anticorpos (precipitinas, BORDET-GENGOU, anticorpos anafilaticos). Experimentaram estes autores com produtos isentos de albuminoides, o que verificavam pela reação da ninhidrina.

Os proprios trabalhos de MUCH & LESCHKE mostram que: "a reação da tuberculina não é uma reação uniforme, mas depende das diversas substancia que a compoem. Tanto as substancias albuminoides quanto

as substâncias graxas, assim como as toxinas dissolvidas e volatéis do vírus da tuberculose podem provocar uma reação de hiperensibilidade”.

Os trabalhos de THIELE & EMBLETON mostram ainda que os fosfatídeos do *Bacillus tuberculi* podem tornar cobaias hipersensíveis não só a essas mesmas substâncias, como ainda às proteínas do bacilo, com uma sintomatologia idêntica à que ocorre com a anafilaxia aguda, determinada pela proteína específica. A recíproca é também verdadeira. As cobaias sensibilizadas pela proteína bacilar reagem anafilaticamente aos fosfatídeos específicos.

MUCH & LESCHKE pensam ainda que a reação tuberculínica varia de indivíduo para indivíduo. Em alguns casos ela é uma reação que se passa entre albumina e anti-albumina, em outros entre gordura e anti-gordura, em outros ainda entre toxina e anti-toxina. Além disso, em outros indivíduos, diversos desses componentes podem agir simultaneamente, de modo que todos os casos possíveis de variação, por cálculo, se podem apresentar. »

Hipersensibilidade ou anafilaxia.

As perturbações da vida somática no organismo tuberculoso se afastam ainda das reações conhecidas geralmente e mais propriamente com o nome genérico de anafilaxia.

O próprio FRIEDBERGER e seus colaboradores (*apud* LESCHKE, *op. cit.*) mostram “que na hipersensibilidade à albumina, quantidades pequenas de albumina provocam febre na re-injeção e quantidades maiores acarretam a morte acompanhada de cólicas, queda de temperatura, desaparecimento do complemento e flatulência pulmonar. Na hipersensibilidade à tuberculina, pequenas quantidades de tuberculina produzem também febre (reação geral), ao passo que quantidades maiores causam a morte acompanhada de queda de temperatura. Faltam aqui, porém, a flatulência pulmonar e o desaparecimento do complemento; além disso, a queda da temperatura não é tão aguda como na hipersensibilidade à albumina”.

Uma outra prova da diversidade desses estados se tira da observação de tratamentos tuberculínicos mal dirigidos. Enquanto que pela ação de *antígenos* que se adicionam a *toxojeninas* formando *apotoxinas* (RICHET); de *sensibilinas* e *sensibilinógeno* (BESRE-DKA); de *coagulinas* e de *lysinas* (NICOLLE); do *grupamento tóxico da albumina* (VAUGHAN & WHEELER); da *substância peptoniforme* (KRAUS & BIEDDL); do *derivado alexico* (DOERR), citados por BESREDKA; do *anticorpo toxojénico* (ALCANTARA GOMES)—pela ação de *qualquer desses princípios hipotéticos*—se determina o choque anafilático, nos indivíduos tratados pela tuberculina, as manifestações de um emprego intempestivo se traduzem pelas reações de fôco *sem os fenômenos determinantes da morte brusca*.

Poderia essa diferença correr por conta da velocidade da reação, como BESREDKA, acredita se dar na prática da imunização anti-anafilática.

Pelo exposto se vê, pois, que na infecção tuberculosa se manifesta um estado especial de hipersensibilidade aos venenos do vírus que não é *idêntico* aos estados conhecidos em biologia pela designação de anafiláticos e para cuja explicação as teorias propostas não fornecem razões que satisfaçam de modo cabal.

Hipersensibilidade, fenómeno da reação celular autónoma e individual.

Creio poder presumir que esse estado de hipersensibilidade é a expressão de uma modalidade reacionária, inteiramente especial à célula sensibilizada que reage individualmente e de modo autónomo. A seguinte observação parece isso demonstrar.

Na clínica hospital do Exmo. Snr. Prof. REGO LOPES apresentou-se um doente com uma lesão tuberculosa ocular, cujo diagnóstico clínico fôra confirmado por uma cuti-reação positiva (v. PIRQUET). Após ter cessado o período reacionário foi instituído o tratamento tuberculínico, em cujo decurso se manifestou intensa reação, traduzida por um psoriasis do antebraço onde *dous mezes antes*

se havia praticado a reação diagnóstica, e pela revivência da reação específica.

Da intensidade da reação havida a figura junta dá poderoso testemunho. Assim o organismo tuberculoso, não obstante ser localizada a infecção, reajuiu primeiramente pela *cuti-reação*; a tuberculinização do paciente determinou uma hipersensibilidade das células que anteriormente haviam reajido e cuja reação cessara dois meses antes, permitindo uma reativação da modalidade reacionária, que se mostrou então mais intensa que da primeira vez, e o aparecimento duma lesão nova (psoríasis).

A diferença reacionária nesse ante-braço por elementos celulares da mesma natureza, solicitados pelo mesmo princípio tóxico, não encontra explicação fácil e mostra *que células do mesmo tecido, no mesmo indivíduo, solicitadas pelo mesmo tóxico, podem agir de modo autónomo, individualmente e diversamente.*

Atenuação ou destruição dos venenos hipersensibilizantes?

Tuberculinoterapia ou soroterapia antituberculosa?

Imunidade antituberculínica.

De ha muito veem os investigadores se preocupando com a possibilidade de destruir ou atenuar o poder hipersensibilizante dos venenos tuberculínicos. As investigações tendentes á obtenção de séros nitidamente anti-tóxicos, pelas dificuldades do seu preparo, pela inconstancia de sua produção e pela diverjencia dos resultados obtidos em mãos de experimentadores competentes, mostram não ser essa a via promissôra, *pelo menos no momento actual*, para a therapeutica específica.

E' verdade já adquirida que os phenomenos de imunidade artificial em tuberculose existem de fato, mas são eles de tal sorte inconstantes e de tão difficil obtenção que na pratica corrente, tudo faz crer serem de valor pouco seguro.

Entretanto o mesmo não se pôde afirmar de modo tão categorico em relação a imunisação ativa *anti-tuberculínica* do organismo tuberculoso.

A tuberculinoterapia sem ser a solução ideal, pelo menos como os clinicos querem comprehender o problema therapeutico, esperando desse metodo *ação rapida, eficaz e permanente*, satisfaz comtudo as duas ultimas condições, não podendo satisfazer á primeira, pela propria natureza do seu efeito, determinante duma imunisação ativa, *de resultado tardio consequente ás reações organicas.* E' pois esse metodo e de acordo com os fatos que regulam os processos biologicos da cura, *o que mais vantajens oferece na pratica therapeutica.*

Para isso bem comprehender é preciso que partamos do principio verdadeiro que a tuberculose é uma infecção de marcha cronica, que, ás mais das vezes, permite ao organismo lutar vantajosamente contra a toxemia. A tuberculinoterapia tem pois por escopo principal determinar um estado de imunidade relativa do organismo tuberculizado aos venenos bacilares, oriundos dos focos de infecção. Os elementos nobres do organismo ficam insensíveis a eles de tal sorte que pode assim ser atinjido o acmé da defeza organica com a expulsão ou enquistamento do foco tuberculoso. A imunisação tuberculínica oferece, porém, o perigo de hipersensibilização do paciente quando seu emprego é intempestivo, ou, mesmo em casos especiais, por motivos ainda desconhecidos, mas que estão intimamente ligados ás propriedades dos venenos *ditos anafilatisantes.*

Daí as investigações tendentes á neutralização ou destruição desses tóxicos. LOEWENSTEIN e PIRQUET foram os primeiros que observaram a desintoxicação da tuberculina pela adição de sôro de individuos tuberculosos, reconhecendo assim a existencia de anticorpos. Esses autores pensam que a neutralização só é possivel com sôro de individuos tuberculosos.

WHITE & GRAHAM verificam comtudo que a neutralisação se dá tambem com o sôro de individuos normais que mostra entretanto capacidade de neutralisação menor que o dos individuos tuberculosos. Nestes séros, comtudo, tambem se pôde notar a ausencia de corpos neutralizantes.

As ideias de LOEWENSTEIN e PIRQUET foram corroboradas pelos trabalhos de outros autores, entre os quais pelos de ALBAHARY, que, estudando as toxalbuminas da tuberculina observou que estas sofrem uma alteração de sua ação fisiológica em presença de soro sanguíneo. Uma série de ensaios mostrou-lhe que o soro sanguíneo influe sobre a tuberculina de tal maneira que esta última perdia tanto mais de sua força reativa sobre animais infetados com tuberculose, quanto mais tempo ele deixava dizer a mistura de tuberculina e soro sanguíneo (em condições asepticas).—Desse fato ele concluiu que o soro sanguíneo continha determinadas substâncias que possuíam ação neutralizante sobre as toxalbuminas da tuberculina.

Em seus primeiros ensaios empregou a tuberculina de Koch misturada com a mesma quantidade de soro sanguíneo centrifugado, posta a mistura a dizer durante 3 a 4 dias em lugar escuro e quente (20°). Para examinar a sua toxidez todos os 3 dias fazia uma injeção de 1 cc. desta mistura em 3 cobaias. A mesma experimentação ele repetiu substituindo o soro de sangue de animal são pelo soro de sangue de animais tuberculosos e constatou resultados quasi iguais, que lhe permitiram concluir que tanto a mistura de tuberculina e soro de animal são como a de tuberculina e soro de animal tuberculoso não provocam efeito notavel em animais são, apenas pareceu-lhe que as cobaias que receberam tuberculina e soro tuberculoso sofriam mais no principio que os outros e mostravam menos appetite.

Algum tempo depois o autor repetiu esses ensaios (1907—1910, *op. cit.*) e verificou que os animais tuberculosos inoculados com tuberculina e soro normal morreram da infeção nos 2 a 8 mezes que se seguiam, ao passo que do grupo tratado com tuberculina e soro tuberculoso um animal morreu depois de 6 mezes e os dois outros ainda viviam um ano mais tarde. Por autopsia esses animais mostravam um notavel hipertrofia ganglionar, parecendo comtudo os pulmões e fígado normais.

Estes resultados fizeram-n'o suspeitar duma ação imunizante da mistura de tuberculina e soro tuberculoso e, em seguida, começou a fazer ensaios sistematicos com este preparado a que ele denominou "tuberculina sensibilizada". No correr de novos ensaios chegou o autor á convicção que a tuberculina sensibilizada, quando inoculada na cobaia em pequenas quantidades, durante 2—3 semanas, pôde atrazar a infeção tuberculosa; se, porém, forem esses animais sujeitos durante 2—3 mezes á ação dessa vacina em injeções regulares de pequenas doses da mistura a 10 %, podem eles chegar a uma imunidade muito consideravel. Assim, pensa o autor que "a tuberculina sensibilizada, se ela é o antígeno da tuberculose, deve, quando inoculada em animais sensiveis, neles provocar sintomas desta molestia, de acordo com a lei fisiológica universal, conforme a qual uma imunidade ativa só pôde ser obtida depois de realizadas manifestações patológicas".

Para isso verificar em colaboração com o Snr. J. E. DUMONT, injetou 2 cc. de tuberculina sensibilizada no pescoço dum touro de 630 quilos, que não reagira á tuberculina pura e que pelo exame veterinario se mostrara completamente são. A temperatura media do animal que orçara entre 38,3 e 38,4, se elevou depois de 10 horas a 38,9 e permaneceu assim durante 12 horas mais ou menos. O animal, apesar de conservar o appetite, mostrara-se com o pêlo eriçado e os olhos turvos. No dia seguinte a temperatura caiu a 38,1, e o animal parecia de novo normal. Uma segunda injeção duma dose um pouco mais forte não produziu efeito especial; na terceira injeção, porém, realizada 48 horas depois, a temperatura de novo subiu 0,9, para baixar depois de 10 horas a 37,9; durante este tempo o touro dá a impressão dum animal infetado; conjestão pulmonar com tosse, respiração acelerada, falta de appetite (as fezes eram to-davia normais), manifestações essas que depois de 18 horas retrocederam. O animal foi abatido e por autopsia se reconheceu que todos os órgãos estavam normais.

Acreditando, portanto, que a tuberculina sensibilizada seja realmente o antígeno da

tuberculose, o autor examinou em seguida sua ação sobre animais infetados e simultaneamente, em colaboração com o Dr. VASSAL, sujeitou um tuberculoso em segundo período com larinjite aguda, a um processo de auto-vacinação, se utilizando de tuberculina Beraneck e serosidade obtida por ação de vesicatorio.

Conjuntamente administrava extratos glandulares anti-toxicos. Os resultados foram concludentes, nesse e em dois outros casos, em quanto que em cobaias tuberculosas não obteve resultado, o que pensa ter sido devido a ter empregado apenas a tuberculina sensibilizada por soro humano, portanto tuberculina sensibilizada heterojenea. Assim, termina o autor o seu artigo, pensando poder admitir que "a tuberculina sensibilizada por soro de individuos tuberculosos, possui uma ação imunisante, mas que para a cura da tuberculose é necessaria tuberculina sensibilizada por soro individual".

Entre nós, ALCANTARA GOMES defende e desenvolve teorias baseadas em experiencias analogas a essas, propondo um metodo terapeutico, por ele denominado "tiosovacina".

SPENGLER atribue aos seus "Immuenkoerper" (I. K.) propriedades especiais baseadas na existencia de tuberculo-precipitina encerrada, segundo o seu pensar, em hemattias. Enorme copia de trabalhos demonstra contudo, senão a ineficacia, pelo menos a grande inconstancia desse processo.

Entre os autores italianos BRUSCHETTINI tenta resolver o problema terapeutico apresentando sua vacina sensibilizada (soro-vacina), BERTARELLI & DALTA constataam que os coelhos são susceptiveis de adquirirem uma imunidade á tuberculina, cujas injeções conferem ao soro desses animais propriedades antitoxicas, capazes de fazerem desaparecer a reação febril que a tuberculina provoca em cobaias tuberculosas.

Essas opiniões são corroboradas pela generalidade dos autores que se têm occupado do assunto e, seria demais fastidioso continuarmos as citações nesse sentido. Colije-se pois, do que acima ficou exposto que:

A tuberculina pôde determinar por inoculações repetidas em animais sensiveis, são ou tuberculosos, um estado de imunidade RELATIVA, que se traduz pela existencia no soro desses animais de substancias que se opoem á sua função hipersensibilizante.

Natureza quimica das substancias neutralizadoras.

Qual será então a natureza quimica dessas substancias neutralizadoras?

Resulta da observação de todos quantos se têm occupado do assunto que a adição de substancias especiais denominadas *lipoides* aos venenos dos virus em geral, e, em determinadas condições, aos do virus da tuberculose, atenua as reações de hipersensibilidade por elles produzidas, ou mesmo afastam-n'as, de modo a não serem percebidas.

As primeiras experimentações feitas por WASSERMANN e TAKAKI, referidas por BANG com a toxina tetanica e emulsão de cerebro e medula, permitiram a esses autores concluir que a neutralização da toxina se dá pela sua ligação á cerebron, constituindo um complexo atoxico. Constatou ainda TAKAKI que os imuni-sôros mostram uma maior percentagem em lipoides do que sôros normais.

Em relação á fixação do complemento, não obstante não ser esta reação das mais sensiveis para a verificação da infeção, nota-se contudo uma certa dependencia entre os lipoides no soro do sangue experimentado e o antígeno usado.

Os *anti-corpos graxos* estudados por MUCH (*apud* LOESCHKE *op. cit.*) mostram a possibilidade da obtenção de anti-corpos especificos ás substancias graxas que se formam com mais segurança nos organismos infetados que nos organismos sãos. Mesmo *in vitro*, pode ser verificada a influencia de substancias ricas em lipoides, como o oleo de fígado de bacalhau, sobre o fenomeno da fixação do complemento. É o que se deduz da experimentação que fizemos, transcrita nas tabelas I e II.

Empregavamos como antígeno a tuberculina T. O. A. (caldo de cultura do bacilo humano, filtrado em vela de porcelana).

lectina em mistura com tuberculina antiga que deixava permanecer em contacto durante muitas horas em estufa. Utilizando depois

TABELA I

Serie feita com emulsão de oleo posta em contacto com a tuberculina no momento de se proceder á reacção.
O veiculo usado foi sempre agua fisiologica a 9 ‰.

Tuberculina T. O. A.	Oleo de figado de bacalhau Emulsão a 1‰	Complemento	Soro hemolítico 1/2 60	Emulsão de globulos a 5‰	Agua fisiologica	Resultados
0,2	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	—	Hemolise após meia hora
0,1	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	« « « «
0,2	0,1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	« « « «
0,1	0,1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	« « « «
0,4	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	—	Hemolise rapida
—	0,4	1 cc.	1 cc.	1 cc.	—	«
0,4	—	—	—	1 cc.	—	Não houve hemolise
—	0,4	—	—	1 cc.	—	« « «

TABELA II

Serie feita com tuberculina saturada por oleo de figado de bacalhau, tendo o oleo permanecido em contacto com a tuberculina cerca de 24 horas a 37° C.

Tuberculina saturada	Tuberculina pura	Agua saturada de oleo	Complemento	Soro hemolítico	Globulos	Agua fisiologica	Resultados
0,1	—	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,3	Fixação parcial
0,2	—	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,1	Fixação forte
0,4	—	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	—	« «
—	0,2	—	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	Hemolise
—	—	0,2	1 cc.	1 cc.	1 cc.	0,2	«

A experimentação exposta parece indicar haver necessidade de contacto mais prolongado entre o oleo (provavelmente entre os lipoides do oleo) e a tuberculina para que a fixação do complemento se dê.

No tocante aos venenos tuberculínicos BEYER constatou, de acôrdo com as ideas de CALMETTE (cit. por BEYER) que a lectina tinha a propriedade de evitar a reacção tuberculínica em individuos tuberculosos. Para esse fim empregou BEYER uma emulsão de

essa mistura por via cutanea, hipodermica ou conjuntival, os resultados foram incertos.

LEMOINE e GERARD estudam a acção antitoxica e anti-bacilar dos lipoides em trabalhos confirmados posteriormente por ISCOVLESSO, CHAUFFARD e GRIGAUT, EHR- LICH, FERMI, PRIBRAM, RAUBITSCHCK (cit. por LEMOINE) um d'elles verifica (LEMOINE) que os lipoides biliares neutralisavam a tuberculina a ponto de impedir os fenomenos de oculo ou de cuti-reacção de se

produzirem em quasi a totalidade dos casos, porém não em todos.

Repetindo esses estudos entre nós constatámos que não só a lecitina como a colestérina exercem ação antitóxica em relação á tuberculina; ou digamos melhor, *exercem ação impediante á reacção tuberculínica.*

Os mesmos resultados foram obtidos saturando a tuberculina com gema de ovo ou com oleo de fígado de bacalhau e com bile. A experiencias procedidas com a tuberculina que assim preparámos foram feitas no Hospital de S. Sebastião pelo Exmos Snrs. Drs. JULIO MONTEIRO e PIRES SALGADO, na Polyclínica do Rio de Janeiro pelo Exmo. Snr. Dr. DIONISIO CERQUEIRA, DD. Chefe de Laboratorio do Serviço do Exmo. Snr. Prof. ALOYSIO DE CASTRO e na clinica civil pelo Exmo. Snr. Dr. PAULA BUARQUE, clinico em Petropolis. A tecnica seguida consistiu em empregar no mesmo individuo em um dos antebraços a tuberculina tratada pelas substancias acima referidas e em outro antebraço a tuberculina testemunha. Só se utilisava como tuberculina testemunha a que era preparada com a mesma cultura que servira para ser obtida a tuberculina saturada pelos lipoides.

Os resultados foram concordes na experimentação: *a tuberculina saturada por lipoides não determinava reacção ou esta era fugaz emquanto que as reacções testemunhas foram sempre nitidas.*

As series experimentaes feitas em grande numero de cobaias não nos permitiram conclusões seguras, pela inconstancia dos resultados.

Natureza da ligação tuberculínica — lipoides.

Pelo exposto se vê que, por qualquer principio, fisico ou quimico, se dá a ligação e provavel neutralização, ou impedimento de acção, dos venenos do virus por influencia directa exercida pelas substancias lipoides (principalmente colestérina e lecitina). Será essa ligação de natureza quimica, ou como nos parece mais provavel, representará ella um fenomeno de adsorpção?

A diversidade da constituição quimica entre a colestérina (alcool) e a lecitina (fosfatide) fala em favor da segunda hipotese; contudo, quer em um quer em outro caso, não ha verdadeiramente neutralização, no sentido quimico (acido contra base), nem tão pouco destruição do poder hipersensibilizante daqueles toxicos. A ligação (fosfatide-tuberculina ou alcool-tuberculina) se mostra frouxa, em certos casos dissociavel, permitindo sua inoculação que os fenomenos de hipersensibilidade se possam manifestar.

Algumas vezes mesmo parece haver um aumento do poder toxico não obstante se verificar a fixação dos venenos com substancias ricas em lipoides, como succedeu com a substancia nervosa em mãos de GUILLAIN, e LAROCHE. A explicação desses fatos antagonicos é entretanto, razoavel, desde que nos lembremos ser uma propriedade dos lipoides *agirem elles como ativadores* de lisinas e de venenos.

Resulta porém de nossa observação que *a tuberculina tratada em d-terminadas condições pela lecitina e pela colestérina, pelos lipoides da bile, e pelos lipoides e outros principios mal definidos do oleo de fígado de bacalhau se mostra com suas propriedades hipersensibilizantes atenuadas, de modo a poder ser empregada em serie terapeutica sem risco de fenomenos reacionais prejudiciais, conservando entretanto propriedades imunitantes e curativas.*

Decorre essa afirmação do fato de termos, por mais de um ano, empregado tuberculina assim preparada, com fins terapeuticos, em casos de contra-indicação segura (formas conjestivas, febrils, de lesões pulmonares extensas) sem motivo de arrependimento e antes sim nos louvando de seu emprego, pelas melhoras obtidas pelos pacientes.

A tuberculina assim preparada, se aproxima por suas propriedades da E. B. K., pois que pela tecnica segnída, se produz a desagregação dos corpos bacilares, a destruição da carapaça dos bacilos com a consequente libertação de endotoxinas e de granulações mais ou menos alteradas em sua fórmula. *A sua reabsorpção por via hipordenica é perfeita.*

Ação direta dos lipoides sobre os bacilos.

Ação não menos interessante é a exercida pelos lipoides diretamente sobre os corpos bacilares, atacando sua carapaça cerea e desagregando as granulações.

Em 1909 tivemos a oportunidade de verificar a existência, de isolar e de estudar um principio encontrado no pús de natureza tuberculosa que *ajindo como fermento* dissolvia os bacilos, libertando as granulações. Contemporaneamente observações idênticas eram feitas por FIESSINGER e BERGEL que assim confirmavam a nossa experimentação. Essa mesma ação pode ser exercida por lipoides isoladamente (colesterina, lecitina), ou em misturas complexas como na bile e no óleo de fígado de bacalhau.

A química complexa deste ultimo corpo não permite ainda, de modo seguro se possa atribuir a qualquer dos seus constituintes a ação desintegrante por ele exercida sobre os corpos bacilares. Parece entretanto ser essa propriedade devida a varios de seus constituintes, taes como o colesterol e diferentes acidos graxos não saturados, sob a forma de esterés, como verificaram MILLER e MILDRED POWELL (cit. por MILLER) e OWEN-WILLANS e FORSYTH estudando a ação do óleo de balea e do óleo de fígado de bacalhau sobre culturas e emulsões de bacilos de tuberculose.

Como explicar a ação atenuadora dos lipoides sobre as toxinas.

Como entretanto poderá ser explicada a ação atenuadora dos lipoides sobre as toxinas e endotoxinas bacilares? É fato fóra de duvida que a reação hipersensibilizante é uma reação originariamente celular.

Compreende-se, pois, haver necessidade de incorporação do toxico á intimidade dos constituintes da celula para que a reação se produza. Quer a consideremos como produto de ação diastásica, olhada sob o ponto de vista estritamente químico (desdobramento e hidrólise até redução a compostos menos complexos) quer a reconheçamos como de-

rivante de atos bio-físicos (coloides eletricos) o que é verdade adquirida é que as substancias lipoides exercem ação preponderante no quimismo vital, se acreditando mesmo (IVAR BANG op. cit.), ser seu papel muito mais importante que o exercido pelos albuminoides. Ainda mais, tudo faz crer que as ligações entre os corpos estruturais da unidade viva sejam tão estreitas que não se possa compreender a organização plasmática e nuclear da celula como resultado de elementos heterojenos e sim como complexo onde esses corpos existam unidos por afinidades intimas. As lecitina-albuminas já deixam isto entrever. Sem que se tenha podido, até hoje, dar uma demonstração cabal, observações diversas tendem a provar a veracidade dessa hipótese. Sabe-se com efeito, não ser possível a verificação direta microquímica e indiretamente se conhece grandes correlações entre os lipoides e os fermentos, cuja ação sinérgica se confunde.

Isso verificou LAPIDUS (cit. por BANG) estudando o estado da diástase do sôro de sangue, antes e depois de agitar o sôro com eter, constatando uma diminuição do poder diastásico após o tratamento pelo eter. E' que provavelmente, o eter retirava uma substancia *ativante*. A *adição de lecitina* ativou novamente este sôro enquanto que junta ao sôro anteriormente determinava um impedimento. Por isso admite BANG, (op. cit.) que os lipoides do sôro podem influir sobre o processo diastásico de modo sensível e que até mesmo o *governam*.

Relativamente á constituição anatomica celular os lipoides ocupam o primeiro lugar determinando a nutrição da unidade viva; *na estrutura da membrana*, coordenando os fenomenos de osmose, *na intimidade do plasma* e da *substancia nuclear*, presidindo aos atos fermentativos de nutrição e de oxydación (respiração celular).

Conclusões.

Resumo.

Assim em resumo pensamos que a hipersensibilidade na infeção tuberculosa é a

expressão duma reação celular, autonoma e individual, consequente á agressão brusca e á destruição (dijestão) incompleta dos toxicos bacillares (proteinas, globullnas e lipoides), em combinação íntima ou isoladamente; a adição aos toxicos bacillares de lipoides diversos (cholesterina, lecitina, esters) e principios mal definidos existentes no oleo de fígado de bacalhau, atenua a sna função hipersensibilisante porque torna esses toxicos mais facilmente incorporaveis á celula sensível por adsorpção da substancia toxica ao lipóide. Esses corpos penetram assim no in-

terior das celulas levando consigo *ativadores* dos processos enzimaticos que não só favorecem uma elaboração dijestiva mais perfeita como ainda uma melhor produção de anticorpos. O aparecimento de pequenas modalidades reaccionarias no decurso duma immunisação ativa contra os antígenos saturados por lipoides mostrá a necessidade dum processo de desintegração para que a função toxica se manifeste.

Dezembro 1917.

Bibliografia

- ALBAHARY, J. M. 1914 Ueb. einen Tuberkuloseimpfstoff. Muench. med. Wochenschr. Juni, p. 1385.
- BANG, IVAR 1911 Chemie und Biochemie der Lipide.
- BERGEL 1909 Fettsplattendes Ferment in den Lymphozyten Muecnh. med. Wochenschr. Jahrg. 56 No 2.
- BERTARELLI & DATTA 1910 Experimentelle Untersuchungen ueb. Antituberculin. Centralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 58. Hft. 2.
- BESREDKA 1917 Theorie de l'anaphylaxie. Bul. Inst. Pasteur. T. 15 No 14.
- BEYER 1910 Ueb. Beziehungen des Lecithins zum Tuberkelbazillus und, dessen Produkten. Centralbl. Bakt. Orig. Bd. 56 Hft. 2 p. 160.
- BRUSCHETTINI 1912 Comunicação ao Congresso de Roma Abril de 1912.
- FISSINGER, NOEL & MARIE, PIERRE 1909 La lipase des leucocytes dans les exsudats. C. R. Soc. Biologie T. 68 No 26.
- FONTES, A. C. 1909 Estudos sobre a tuberculoz. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol. 1.
- GOMES, ALCANTARA 1914 These inaugural—Dezembro.
- LAROCHE 1910 Fixation de la tuberculine par la substance nerveuse. C. R. Soc. Biologie p. 220.
- LEMOINE 1911 Des résultats éloignés obtenus dans la tuberculose par l'action thérapeutique des lipoides biliaires. Bull. & Mem. Soc. med. Hop. Paris Ser. 3, T. 32 p. 638.
- LESCHKE, ERICH 1912 Tuberkuloseimmunität und Immuntherapie, c. in Internat. Centralbl. f. d. ges. Tuberkulose—Forschung. Jahrg. 6. p. 499 & 563.
- LOEWENSTEIN 1910 Ueb. Antikörper bei Tuberkulose. Zeits. f. Tuberkulose Bd. 15.
- MILDRED POWELL 1913 Influence of unsaturated fatty acids on the tubercle Bacillus. Liverpool med.—cir. Journ. Vol. 33 p. 213 cit. por MILLER.
- MILLER, A. H. 1916 Reactions of tubercle bacillus to sperm-oil. Journ. of Pathology & Bact. Vol. 20 No 4.
- OWEN WILLIAMS & FORSYTH 1909 The influence of the unsaturated fatty acids in tuberculosis. Brit. med. Journ. Vol. 2 p. 1120.
- PICKERT 1909 Ueb. das gesetzmaessig Auftreten von Tuberkulinantikörpern in Laufe der spezifischen Behandlung u. seine Bedeutung f. die Therapie. Deut. med. Wochenschr. S. 1514 (cit. por LESCHKE).
- SPENGLER 1909 Ueber I. K. Behandlung. Deut. med. Wochenschr.
- THIELE & EMBLETON 1915 Lipoids in immunity (II). Journ. of Pathol. & Bact. Vol. 10 No 3 p. 349.
- WHITE, BENJAMIN 1914 Some experiments in anaphylaxis with the lipoids of the tubercle Bacillus. Journ. of med. Research. Vol. 30.

- WHITE, BENJAMIN & 1912 The action of certain products obtained from the tubercle
AVERY, OSWALD Bacillus.
Journ. of. med. Research. Vol. 26.
- WHITE & GRAHAM 1909 Studies in the action of sera on tuberculin cutaneous reac-
tion.
Journ. of. med. Research Vol. 21.
-

Explicação da estampa 32.

Fig. 1—Reaparecimento da reação tuberculínica (V. Pirquet) dous mezes depois da reação diagnostica ter cessado. Esta reação reapareceu

no decurso do tratamento tuberculínico do paciente em seguida a uma fase reacionaria.

Fig. 2 e 3—Lesões psorilicas que se apresentaram no curso da reação havida.

